ISSN 1188-4169

Canada Communicable Disease Report

Date of Publication: February 2000

Volume 26S1

Supplement

Guidelines for Reporting Adverse Events Associated with Vaccine Products

Health Canada Santé Canada

Canada

101-03162/

Our mission is to help the people of Canada maintain and improve their health.

Health Canada

This publication was produced by the Document Dissemination Division at the Laboratory Centre for Disease Control, Health Canada.

To obtain additional copies or subscribe to the Canada Communicable Disease Report, please contact the Member Service Centre, Canadian Medical Association, 1867 Alta Vista Drive, Ottawa ON, Canada K1G 3Y6. Tel.: (613) 731-8610, ext. 2307; 888-855-2555 (toll free in Canada and U.S.) or by FAX: (613) 236-8864.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc

GUIDELINES FOR REPORTING ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH VACCINE PRODUCTS

Supplementary guidelines for the Canadian Pharmaceutical Industry

For more information, please contact:

Head, Vaccine Associated Adverse Event Surveillance Section
Division of Immunization
Bureau of Infectious Diseases
Laboratory Centre for Disease Control
(613) 957-1340

TABLE OF CONTENTS

I. Introduction 1

A. Background — Drugs and Vaccines 1

B. Principles of Adverse Reaction Reporting for Vaccines 2

C. The Vaccine Associated Adverse Events Surveillance System. 2

D. Guidelines for Industry to Report Vaccine Associated Adverse Events 3

E. Confidentiality of Case Reports — Industry Access to Data 4

II. General Procedures for Reporting – Features Unique to Vaccines . . . 6

A. What Constitutes a VAAE Report. 6

B. Domestic VAAE Reports 6

C. Foreign Adverse Reaction Reports 7

D. Unusual Failure in Efficacy — Domestic Reports 8

E. Summary Reports or Periodic Safety Update Reports (PSURs) 8

F. Reports From Studies on Marketed Vaccines 8

G. Audit 9

H. Forms 9

References. 10

Appendices

1. Common Acronyms. 11
2. Summary of Reporting Requirements 12
3. Caveat Statement 14
4. Important Addresses 15
5. Vaccine Associated Adverse Events Reporting Form 16

I. INTRODUCTION

These Guidelines are a Supplement to the "Guidelines for Reporting Adverse Reactions to Marketed Drugs" (Cat. H49-106/1996E) distributed by Canada Communications Group - Publishing and should be used with them. Where the two documents differ in requirements or definitions, in the case of vaccine products these guidelines should be followed.

A. BACKGROUND — DRUGS AND VACCINES

As announced in the Canada Gazette Part II, Vol. 129, No. 24, in accordance with Schedule No. 844, the Food and Drug Regulations were amended to require manufacturers of **all** drugs marketed in Canada to submit adverse drug reaction (ADR) reports according to defined criteria, effective January 1, 1996. The amendment harmonizes definitions of ADRs with those of the World Health Organization (WHO), the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), the International Conference on Harmonization (ICH) and the U.S. Food and Drug Administration (FDA).

In order to facilitate the ADR reporting process for manufacturers, the Therapeutic Products Programme (TPP) (previously known as the Drugs Directorate) prepared official guidelines for the Canadian pharmaceutical industry entitled "Guidelines for Reporting Adverse Reactions to Marketed Drugs" (TPP Guidelines). The TPP Guidelines (but not the Regulations) specifically exclude vaccine products, as the postmarketing surveillance of vaccines is the responsibility of the Division of Immunization, Bureau of Infectious Diseases, at the Laboratory Centre for Disease Control (LCDC). This separation of drug and vaccine adverse event reporting has been in place since 1987. The Division of Immunization collaborates with the Vaccines Division of the TTP's Bureau of Biologics and Radiopharmaceuticals in this activity. The Division of Immunization retains the responsibility for conducting postmarketing surveillance activities and maintaining the Vaccine Associated Adverse Event Surveillance System (VAAESS). Both TPP and LCDC fall under the umbrella of the Health Protection Branch (HPB) of Health Canada, however, and where the Regulations refer to "the Director", this is defined in the *Food and Drugs Act* as the Assistant Deputy Minister, HPB.

The purpose of this document is to provide additional information for companies that manufacture or distribute vaccine products regarding special considerations for the reporting of adverse events associated with vaccines.

B. Principles of Adverse Reaction Reporting for Vaccines

At Health Canada, vaccine ADRs are referred to as "vaccine associated adverse events" or VAAEs. As with the activities of the Bureau of Drug Surveillance described in the TPP Guidelines, voluntary reporting of suspected events by health care providers is a key element in the monitoring of vaccine safety. Although there are similarities with the reporting of adverse reactions to drugs, as described in the TPP Guidelines, reporting of events associated with vaccines is distinguished by several unique characteristics:

1. Reporting of cases of VAAEs to LCDC is through public health authorities in each province, in contrast to reporting of ADR cases, which are reported directly to the TPP through regional centres or through industry. For vaccines, more than 95% of cases are reported directly to a local health unit rather than through a manufacturer; in contrast, approximately 40%-50% of ADR reports are submitted to TPP by manufacturers.

2. There will be cases of VAAEs reported to the manufacturer directly by the consumer rather than by a health care professional.

3. In contrast to ADRs, a greater proportion of VAAEs are reported to LCDC by public health practitioners than by physicians or pharmacists. Public health nurses constitute about 90% of VAAE reporters, a proportion similar to that of the pharmacists who report the majority of ADRs. This is expected for vaccines for several reasons. Public health clinics deliver a high proportion of vaccinations across Canada, and in many provinces the routine childhood immunization programs are provided exclusively by public health authorities. Even in jurisdictions where private physicians deliver vaccines, nurses at local public health units receive telephone calls from practitioners who wish to report a reaction.

4. There is often large-scale use of vaccines shortly after marketing in comparison with the slower distribution of drug products to the Canadian consumer.

5. Lot release numbers are important in VAAE surveillance.

As for other drug products, it should be emphasized that reports of adverse events from manufacturers or practitioners are for the most part only **suspected** associations. Reporters are not required to have made any formal causality assessment in their reports.

C. The Vaccine Associated Adverse Events Surveillance System (VAAESS)

Although vaccine manufacturers are required by law to submit reports on VAAEs received, the cornerstone of vaccine surveillance activities is a voluntary system in which health care providers (mainly public health nurses and physicians) report to local, provincial/territorial public health authorities events they feel are temporally associated with an immunization. These authorities forward all such reports for compilation at a national level to the Division of Immunization at LCDC. Although the form has many check boxes indicating serious VAAEs of interest, other severe or unusual events are also solicited and reported if the health care provider feels that they may have been due to the administration of a vaccine. The current edition of the *Canadian Immunization Guide*[1] provides more information on the nature of adverse events occurring with specific immunizing agents. The data from the reports received are entered into the

VAAESS, a computerized database. To calculate adverse event rates, the Division of Immunization obtains lot specific data from vaccine manufacturers on the number of doses of their products distributed across the country. These vaccine distribution data are used as an approximation of the actual number of doses of vaccine administered. Because of varying reporting practices, differences in lot-specific adverse event rates require cautious interpretation; however, they are useful in generating signals that should be further investigated.

The reporting of a VAAE by a health care provider is voluntary, with the exception of Ontario, which has specific mandatory reporting requirements. However, there is no evidence of a higher rate of reporting with this approach.

In addition to this passive reporting system, Canada also has an active surveillance system for serious VAAEs, vaccination failures and selected infectious diseases, known as IMPACT (Immunization Monitoring Program ACTive)[2]. The system is operated through a contract with the Canadian Paediatric Society and involves a network of 12 pediatric centres across Canada, where more than 90,000 children are admitted annually. The 12 centres account for more than 88% of all pediatric tertiary care admissions in the country. At each centre a nurse monitor and clinical investigator perform active case-finding based on a daily search of admission records for diagnoses of conditions potentially linked to immunization.

In order to enhance signal generating capabilities, an external and multidisciplinary advisory group, the Advisory Committee on Causality Assessment (ACCA), was set up in 1994 to assist with the evaluation of all cases involving serious events and to help identify signals for in-depth investigation[3]. The specific mandate of this group is to review, in a systematic fashion, all serious VAAE reports (see Appendix 2 for definition of ACCA criteria) temporally associated with immunization that are reported to LCDC and entered into the VAAESS database.

D. Guidelines for Industry to Report Vaccine Associated Adverse Events

Where to Report?

Because routine vaccination program delivery and the purchase of vaccines for public use are almost exclusively the responsibility of each province/territory, the monitoring of adverse events at the local level is vital. This allows the local medical officer of health to properly counsel vaccine recipients and providers when an adverse event is reported. It also permits him or her to maintain an awareness of the status of vaccination programs in the jurisdiction.

For these reasons, practitioners' reporting of adverse events directly to manufacturers, and indeed even directly to the LCDC, without reporting through a local medical officer of health is discouraged. There will always be instances in which practitioners, the public and provincial public health authorities report the same case to a manufacturer. In the case of the provincial authority, this is usually done as a duplicate of the report sent to the VAAESS program. In the case of members of the public or providers, it may be the only report made. It is vital in such circumstances that LCDC be made aware of such cases. The philosophy behind the case reporting network in place in Canada is to ensure that (1) the flow and exchange of vaccine safety information benefits the vaccine recipient first, through appropriate case management at the local level; (2) vaccine safety information is streamlined to avoid duplication during aggrega-

tion at the national level; and (3) it can be shared, to ensure that all key players are kept informed.

What to Report?

The reporting rules are those of the TPP Guidelines. The definitions of "serious" and "non-serious, unexpected", although similar to those described in the TPP Guidelines, differ somewhat for VAAEs. Furthermore, because of requirements to monitor the safety of each lot of vaccines, the VAAESS program needs **all** reports related to vaccines, including "non-serious, expected".

1. Serious

   The definition of "serious" is listed in Appendix 2. In addition to the accepted international definition, there also is an LCDC-defined definition of "serious" listed in Appendix 2.

2. Non-serious, unexpected

   This implies that product information available to the health care provider, such as the package insert and product monograph, did not describe the reaction and therefore vaccine recipients could not have been adequately warned. This situation occurs either because the reaction had not been reported before or was of such low frequency or of uncertain relation with the vaccine that it was not listed in, for example, the package insert or product monograph. Reporting these events is crucial in order to affect changes in the product information, if warranted, or to be able to counsel others who report similar events.

3. Non-serious, expected

   Many reactions are expected by the nature of the response to vaccination (such as the rash that frequently occurs 7-10 days after measles vaccination, representing a mild measles-like illness in response to the live vaccine at the appropriate incubation period).

E. Confidentiality of Case Reports — Industry Access to Data

Under federal access to information (ATI) legislation, all case reports (with personal identifiers removed) are theoretically available on request to the public. However, VAAE data are considered medical records and, as such, photocopies of actual cases will not be provided even with identifiers removed, as it is theoretically possible for a link to a known case to be made. There are several exceptions to this LCDC policy regarding the provision of "detailed" (but with identifiers removed) case reports:

1. such case reports are provided to ACCA for evaluation;
2. such case reports will be provided on request to the company whose product is implicated, or when they are required for a periodic safety update to be completed;
3. such case reports are passed on (in this case with identifiers) to the appropriate provincial public health authorities so that they may be followed up as needed with a health care provider; and
4. anonymous case reports may be available for specific research purposes after ethical review of the study protocol.

Routine requests under ATI will be answered using aggregate data or, if necessary, line listings that include only basic information and exclude personal, provincial and manufacturer identities. All releases of information are accompanied by a "caveat document" (Appendix 3), adapted from that used by the World Health Organization's International Drug Monitoring Program, to explain the nature of spontaneous case reporting, the difficulty in making causal inferences from such data, and a requirement that the requester

be responsible in the use that is made of the data according to the provision of the caveat document.

Any requirements for follow-up can be made through the Division. However, requests to follow up those cases reported through a provincial public health authority (the majority) must first be cleared with the appropriate reporting province. In those cases the Division of Immunization does not have the authority to disclose personal identifiers.

II. General Procedures For Reporting – Features Unique to Vaccines

Many of the procedures are consistent with the TPP Guidelines. This section highlights the features unique to vaccine products.

A. What Constitutes a VAAE Report

As stated in the TPP Guidelines, in making a report to a manufacturer, the practitioner is indicating that the observed event may have been caused by the drug or vaccine. For vaccine-related adverse events, the manufacturer should submit the report to LCDC. However, submission of such a report does not necessarily mean that the manufacturer accepts causality.

Follow-up information should be actively sought and submitted, as it becomes available, for any case on which information is not complete enough to adequately assess the adverse event and its relation to vaccination. VAAE reports submitted by the manufacturer to LCDC should be clearly labelled as "initial" or "follow-up" reports. In the follow-up report, specific reference should be made to the initial report, for example, by including the manufacturer number specific to the report. As well, a notation should be made if the case was also reported to the appropriate provincial/territorial public health authority, since it will, in turn, resubmit the report to LCDC.

The Regulations to be followed by manufacturers refer only to submitting cases to the HPB. Therefore, in order to avoid duplication of VAAE reports, it is extremely useful for reports submitted from manufacturers to be labelled as to whether they were received from a provincial/territorial public health agency, a practitioner or a member of the public, and whether a copy has been sent to the relevant province/territory.

B. Domestic VAAE Reports

Adverse reactions to vaccines occurring in Canada are considered "domestic" VAAE reports.

Priority (15-day) Reports

All reports of **serious** VAAEs must be forwarded to LCDC within **15 calendar** days of the receipt of the report by the Canadian manufacturer. Although they are not explicitly covered under regulations, the Division of Immunization also considers as **serious** cases those that would fall

under ACCA review criteria (see Appendix 2 for definition). These should also be forwarded under the 15-day criteria.

Reports to Regional Centres (managed by the Therapeutic Products Programme)

This provision applies only in cases in which a reporter has forwarded a vaccine-related report to a Regional Centre managed by the TPP. If a manufacturer becomes aware of a report that has been submitted by a practitioner to one of the TPP Regional Centres (listed on the reverse of the latest drug ADR reporting form - HC-4016), the manufacturer should still submit the report to LCDC in the appropriate fashion. Although the ADR Reporting Section of TPP is aware of the need to forward all vaccine-related cases to LCDC, it cannot be assumed that the reporter has indeed actually sent the case to the Regional Centre, or that it did not get lost or delayed for some other reason and thus was never submitted to LCDC.

Consumer Reports

On receiving reports from consumers, it is recommended that a manufacturer encourage consumers to report the reaction through their physicians or local public health department. The nature of the vaccine postmarket surveillance program in Canada, as outlined in these guidelines, should be explained to consumers in order to encourage reporting through public health departments. If vaccine recipients agree to report their VAAE to their provider or public health units, the manufacturer should still submit a 15-day (preliminary) report as required by the Regulations, in case consumers do not follow through. In order to avoid duplicate reporting, it would be helpful to note that the consumer may be reporting this case to the public health department. If reporting to their provider is unsatisfactory to the consumers, the manufacturer should then attempt to obtain as much information as possible from them, including the name of the physician and/or local public health unit.

Other Non-serious Reports

Since the monitoring of adverse reactions to vaccines includes both a search for rare, serious and unexpected events as well as lot-by-lot monitoring and surveillance for programmatic errors, which rely often on case reports that may describe more minor reactions, manufacturers are asked to submit **all** VAAE reports that come to their attention to LCDC. VAAE reports are defined as any vaccine adverse event that is communicated, for example, by telephone, e-mail, fax, or letter, to a manufacturer and that is duly recorded as a VAAE report by the manufacturer under its standard operating procedures.

Although not covered under the Regulations for expedited reporting (only as reportable on request or within annual summaries), LCDC nevertheless requests that minor reaction reports be forwarded as soon as practical to its monitoring program, but at least within 30 days. In the same way as for priority (15-day) reports, the Division will forward the cases to the appropriate provincial/territorial public health authority.

C. Foreign Adverse Reaction Reports

Priority (15-day) Reports — Foreign Cases

VAAEs occurring outside Canada for vaccines in use outside Canada, when a product with the same composition is licensed and distributed in Canada, are considered "foreign" reports and are to be forwarded as outlined in the TPP Guidelines.

D. Unusual Failure in Efficacy — Domestic Reports

Lack of efficacy has been considered an adverse reaction for many years in the Canadian Food and Drug Regulations. For all vaccines, LCDC monitors effectiveness from time to time through epidemiologic investigations of outbreaks of vaccine-preventable disease. There will always be individuals who do not respond serologically to the administration of a vaccine, and therefore vaccine failures are anticipated. Thus, failures in efficacy of vaccines are not as important as for other drug products. The requirement for reporting lack of efficacy under the Regulations, which in fact **pertain only to new drugs** according to the definition in Section C.08.001, need not be applied to vaccines. From time to time, however, LCDC may still place certain vaccines under special surveillance to monitor lack of efficacy for a limited period of time. In those cases a request will be made in writing to the manufacturer or distributor of the product involved to ask that it applies the Regulations, monitors the vaccine and submits reports to the LCDC.

E. Summary Reports or Periodic Safety Update Reports (PSURs)

As is the case for drugs, the summary report is to be prepared annually and upon special request by the Director. The summary report is to be maintained on site (or be easily accessible) and, **WHEN REQUESTED**, it is to be submitted to the monitoring program for VAAEs at LCDC within 30 calendar days of the request.

In general, the summary report will consist of three sections: a summary line listing of VAAE reports received during the review period, a critical analysis of them, and recommended actions. The summary report should be prepared as outlined in the TPP Guidelines. It is recognized that the line listing that includes non-serious reports represents some duplication of reporting in the case of vaccines. This situation is acknowledged and accepted.

Should a manufacturer feel that it has insufficient direct VAAE reporting, and that international reports from the parent company are inadequate to conduct the proper critical analysis, LCDC can be contacted for the data that was submitted directly to the Division. Summary line listings of VAAE reports stripped of all vaccine recipient and reporter identifiers can be provided to the manufacturer in order to facilitate meeting the requirements of the Regulations.

F. Reports from Studies on Marketed Vaccines

Manufacturer Sponsored Studies

For studies conducted on marketed vaccines that are **not subject to the Investigational New Drug (IND) Regulations** (C.08.005 and C.08.005.1) the TPP Guidelines should be followed for all serious, domestic VAAEs; serious, unexpected foreign VAAEs are reported to the manufacturer by the investigator(s) so that the manufacturer can provide such reports to the Division of Immunization, LCDC within the 15-day period specified in the Regulations (see Appendix 2 for a summary of the reporting requirements).

Studies conducted on marketed products that are **subject to the IND Regulations** (e.g. studies on new age groups) are to be sent to the TPP Bureau overseeing the IND Submission (usually the Bureau of Biologics and Radiopharmaceuticals) through the central office of the Submission and Information Policy Division (see Appendix 4 for address).

Blinded Reports

As is the case for adverse drug reactions, if the manufacturer receives a report from the investigator that is blinded to individual vaccine recipient treatment, the code must be broken before submitting the report to LCDC.

Non-Manufacturer Sponsored Studies

Follow the TPP Guidelines.

G. Audit

Same as the TPP Guidelines.

H. Forms

Acceptable Forms

The use of either the "Report of a Vaccine Associated Adverse Event" form (HC/SC 4229 (03-96)) or the CIOMS I form is the acceptable method of reporting VAAEs to LCDC. A copy of the first form is included in Appendix 5. If a report is received on an individual form from an association, hospital, pharmacy or other source, it is not necessary for the manufacturer to transcribe the report onto one of the above-mentioned forms.

Key Data Elements

The minimum information required for reporting purposes is an identifiable vaccine recipient, a suspect medicinal product, an identifiable reporting source, and an adverse event. For vaccines, the lot number is very important. The reporting form included in Appendix 5 can serve as a model to guide the collection of items that enhance the quality of a VAAE report. Attempts should be made to obtain information on as many listed items as are pertinent to the case, and in sufficient detail to allow for independent causality assessment of the case.

REFERENCES

1. National Advisory Committee on Immunization. *Canadian immunization guide*. 5th ed. Ottawa: Health Canada, 1998.
2. Pless R, Duclos P. *Reinforcing surveillance for vaccine-associated adverse events: The Advisory Committee on Causality Assessment*. Can J Infect Dis 1996;7:98-9.
3. National Advisory Committee on Immunization. *National guidelines for childhood immunization practices*. CCDR 1997;23(ACS-6).

Appendix 1 — Common Acronyms

ACCA	Advisory Committee on Causality Assessment
ADR	adverse drug reaction
AE	adverse event
ATI	Access to Information
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CPS	Canadian Paediatric Society
FDA	Food and Drug Administration - USA
ICH	International Conference on Harmonization
IND	Investigational New Drug
IMPACT	Immunization Monitoring Program ACTive
LCDC	Laboratory Centre for Disease Control
TPP	Therapeutic Products Programme
VAAEs	Vaccine Associated Adverse Events
VAAESS	Vaccine Associated Adverse Event Surveillance System
WHO	World Health Organization

APPENDIX 2 — SUMMARY OF REPORTING REQUIREMENTS DEFINITION OF SERIOUS

Type of Reaction	Report Within 15 Days	Report Within 30 Days[1]	Supply Annual Summary (PSUR)[2]	Type of Vaccine New or All
DOMESTIC REPORTS (Spontaneous/Published)				
All Serious (see below)	x	-	x	All
Non Serious, Unexpected	-	x	x	All
Non Serious, Expected	-	x	x	All
Lack of Efficacy (see text)	-	-	-	Ad hoc (see text)
FOREIGN REPORTS (Spontaneous/Published)				
Serious Unexpected	x	-	x	All
Serious Expected	-	-	x	All
Non Serious Unexpected	-	-	x	All
Unusual situations (see text)	-	x	x	All
DOMESTIC REPORTS[3]				
Serious Unexpected	x	-	x	All
Serious Expected	x	-	x	All
Lack of Efficacy	x	-	x	Some (see text)
FOREIGN REPORTS[3]				
Serious Unexpected	x	-	x	All

1 This 30 day provision is not covered under the Regulations. It is, however, a special request of the Division of Immunization.

2 As a **minimum**, the types of reaction to include in the Annual Summary are based on the recommendations in the Final Report of CIOMS Working Group II (see Appendix 3 for ordering address). However, for VAAE, all reports received by a manufacturer are requested.

3 Studies not under an IND submission.

Definition of "Serious"

"Serious" is defined as any reaction that

- *results in death or is life-threatening*
- *requires in vaccine recipient hospitalization or prolongation of existing hospitalization*
- *results in persistent or significant disability or incapacity*
- *is a congenital anomaly/birth defect.*

In addition, LCDC defines "serious" for the purpose of database extraction for review by the ACCA as meeting the following diagnoses or criteria (see the VAAE reporting form in Appendix 5):

- *anaphylaxis – all cases*
- *convulsion – afebrile and hospitalized*
- *febrile seizure with hospitalization for 3 days or more*
- *encephalopathy and encephalitis/meningitis – all cases*
- *anesthesia/paresthesia and paralysis – all cases*
- *Guillain Barré syndrome – all cases*
- *thrombocytopenia – all cases*
- *other severe or unusual events* ***with hospitalization***

Appendix 3 — Caveat Statement

CAVEAT: The vast majority of reports on which this summary is based are submitted by health practitioners and to a lesser extent lay persons. Each report represents the suspicion, opinion or observation of the individual reporter. Cause and effect relationships have not been established in the vast majority of reports submitted. The information contained in these reports to the Health Protection Branch has not been reviewed as to cause and effect relationship by Health Protection Branch scientists. Only a small proportion of suspected adverse reactions are reported to the program, consequently this information must not be used to estimate the incidence of adverse reactions. Reports submitted by pharmaceutical manufacturers are included in this summary. This summary contains unpublished data and is provided to you with the understanding that this data will be used only within your immediate organization.

Appendix 4 — Important Addresses

The preferred method of reporting vaccine associated adverse events (VAAE) is by mail, although the Division has its own direct fax line. All VAAE reports and summary reports for marketed vaccines should be sent to:

Division of Immunization
Bureau of Infectious Diseases, LCDC
LCDC Bldg, Tunney's Pasture
Postal Locator: 0603E1
Ottawa, Ontario K1A 0L2
Telephone: 613-957-1340
Fax: 613-952-7948

VAAEs reported as per the **IND** Regulations should be clearly labelled as such and sent to:

Submission and Information Policy Division
Bureau of Drug Policy and Coordination, TPP
1620 Scott Street, Unit 14
Postal Locator Code, 3000E
Ottawa, Ontario K1A 0L2

Information on the WHO ADR Terminology Dictionary can be obtained from:

Sales and Public Relations Manager
The Uppsala Monitoring Centre
(WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring)
Stora Torget 3
S-753 20, Uppsala, Sweden

Final Report of CIOMS WorkingGroup I (Standardized ADR Report Form), CIOMS Working Group II (Guidelines for the Format for Periodic Safety Updates), and CIOMS Working Group III (Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs) can be obtained from:

CIOMS
c/o World Health Organization
Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland

Appendix 5 — Vaccine Associated Adverse Events Reporting Form

Health Canada / Santé Canada

In confidence to: Division of Immunization, L.C.D.C. Tunney's Pasture [illegible], Ottawa, Ontario K1A 0L2, (613) 957-1340 1-800-363-6456 FAX (613) 998-6413

REPORT OF A VACCINE ASSOCIATED ADVERSE EVENT

Protected when completed

IDENTIFICATION

PATIENT IDENTIFIER	PROVINCE/TERRITORY	DATE OF BIRTH (YEAR / MONTH / DAY)	SEX (Male / Female)	DATE OF VACCINE ADMINISTRATION (YEAR / MONTH / DAY)

VACCINES

VACCINE(S) GIVEN	NUMBER IN SERIES	SITE	ROUTE	DOSAGE	MANUFACTURER	LOT NUMBER

ADVERSE EVENT(S) [illegible]

LOCAL REACTION AT INJECTION SITE

- INFECTED ABSCESS (tick one or both of the options below) — MIN / HOURS / DAYS
  - (i) positive gram stain or culture
  - (ii) evidence of purulent discharge with inflammatory signs
- STERILE ABSCESS/NODULE — MIN / HOURS / DAYS
  - [illegible]
- SEVERE PAIN AND/OR SEVERE SWELLING (tick one or both of the options below) — MIN / HOURS / DAYS
  - (i) lasting 4 days or more
  - (ii) extending past nearest joint(s)
- SCREAMING EPISODE/PERSISTENT CRYING — MIN / HOURS / DAYS
  - Inconsolable for 3 hours or more, OR quality of cry definitely abnormal for child and not previously heard by parents
- FEVER — MIN / HOURS / DAYS
  - Highest recorded temperature [illegible]
  - Temperature ______ °C (or ______ °F)
  - Site: rectal / oral / axilla / skin / tympanic
  - Temperature believed to be high but not recorded
  - Should be supported by the presence of other systemic symptoms
- ADENOPATHY (tick one or both of the options below) — MIN / HOURS / DAYS
  - (i) enlarged lymph node(s)
  - (ii) drainage of lymph node(s)
  - Site: ______
- PAROTITIS — MIN / HOURS / DAYS
  - Swelling with pain and/or tenderness of parotid gland(s)
- * ANAPHYLAXIS OR SEVERE SHOCK — MIN / HOURS / DAYS
  - [illegible]
- OTHER ALLERGIC REACTIONS (tick one or more of the options below) — MIN / HOURS / DAYS
  - (i) wheezing or shortness of breath due to bronchospasm
  - (ii) swelling of mouth or throat
  - (iii) skin manifestations (e.g. hives, eczema, pruritus)
  - (iv) facial or generalized edema
- RASHES (other than hives) — MIN / HOURS / DAYS
  - Lasting 4 days or more AND/OR requiring hospitalization
  - Generalized / Localized (indicate site) ______
  - Specify characteristics of rash ______
- ARTHRALGIA/ARTHRITIS — MIN / HOURS / DAYS
  - Joint pain/inflammation lasting at least 24 hours
  - [illegible] Supplementary Information
- SEVERE VOMITING AND/OR DIARRHEA — MIN / HOURS / DAYS
  - Must be severe enough to interfere with daily routine
- HYPOTONIC-HYPORESPONSIVE EPISODE (in children < 2 yrs only) — MIN / HOURS / DAYS
  - [illegible]
- CONVULSION/SEIZURE — MIN / HOURS / DAYS
  - Febrile / Afebrile
  - Past history of: A) Febrile seizures Yes / No; B) Afebrile seizures Yes / No
  - [illegible]
- * ENCEPHALOPATHY — MIN / HOURS / DAYS
  - [illegible]
- * MENINGITIS AND/OR ENCEPHALITIS — MIN / HOURS / DAYS
  - [illegible]
- * ANAESTHESIA/PARAESTHESIA — MIN / HOURS / DAYS
  - Lasting over 24 hours
  - Generalized / Localized (indicate site) ______
- * GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME — MIN / HOURS / DAYS
  - [illegible]
- * PARALYSIS — MIN / HOURS / DAYS
  - [illegible]
  - Describe ______
- * THROMBOCYTOPENIA — MIN / HOURS / DAYS
  - Give lab results under Supplementary Information
- OTHER SEVERE OR UNUSUAL EVENTS — MIN / HOURS / DAYS
  - [illegible]
  - DESCRIPTION

REPORTER'S NAME	TELEPHONE NUMBER	ADDRESS (Institution/No. Street, etc.)
PROFESSIONAL STATUS: MD / RN / OTHER		City / Province / Postal Code
SIGNATURE	DATE (Year / Month / Day)	

HC/SC 4229 (03-96) - 1

Canada

OUTCOME OF EVENT(S) AT TIME OF REPORT PLEASE FORWARD ANY FOLLOW UP INFORMATION	FULLY RECOVERED ☐	RESIDUAL EFFECTS (describe) ☐	FATAL ☐	LOST TO FOLLOW-UP ☐	PENDING ☐
SOUGHT MEDICAL ATTENTION (Emergency room, clinic, family physician etc.)	NO ☐	YES ☐	If yes, include relevant details of treatment under 'Supplementary Information'		
HOSPITALIZED BECAUSE OF EVENT(S)	NO ☐	YES ☐	LENGTH OF STAY (DAYS)	DATE ADMITTED	Year / Month / Day

CONCOMITANT MEDICATIONS (exclude those used to treat the adverse event) DRUG(S) GIVEN	MEDICAL HISTORY Please provide information on relevant medical history or concurrent illness (See checklist instructions on reverse)

SUPPLEMENTARY INFORMATION

INSTRUCTIONS FOR COMPLETING REPORT OF A VACCINE ASSOCIATED ADVERSE EVENT

1. Please use dark ink when completing form to improve legibility of copies.
2. Report only events which have a temporal association with a vaccine and which cannot be attributed to co-existing conditions. **A causal relationship does not need to be proven, and submitting a report does not imply causality.**
3. Events marked with an asterisk (*) must be diagnosed by a physician. Supply relevant details in the SUPPLEMENTARY INFORMATION box.
4. Record interval between vaccine administration and onset of each event in minutes, hours or days.
5. Provide relevant information, when appropriate, in the SUPPLEMENTARY INFORMATION box. Includes details of events diagnosed by physician (see 3 above), results of diagnostic or laboratory tests, hospital treatment, and discharge diagnoses where a vaccinee is hospitalised because of a vaccine associated adverse event. If appropriate, and preferred, photocopies of original records may be submitted.
6. Provide details of medical history that are relevant to the adverse event(s) reported. Examples include a history of allergies in vaccinee, previous adverse event(s), and concurrent illnesses which may be associated with the current adverse event(s).

TO BE COMPLETED BY MEDICAL HEALTH OFFICER RECOMMENDATIONS FOR FURTHER IMMUNIZATION	
NAME: _____ PHONE: _____	SIGNATURE DATE Year / Month / Day

+2

ISSN 1188-4169

Relevé des maladies transmissibles au Canada

Date de publication : février 2000

Volume 26S1

Supplément

Lignes directrices concernant la déclaration des effets secondaires associés aux vaccins

Santé Canada Health Canada

Canada

Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

Cette publication a été produite par la Division de la diffusion des documents au Laboratoire de lutte contre la maladie, Santé Canada.

Pour obtenir des exemplaires supplémentaires ou pour vous abonner au Relevé des maladies transmissibles au Canada, veuillez communiquer avec le Centre des services aux membres, Association médicale canadienne, 1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6.
Tél. : (613) 731-8610, poste 2307; 888-855-2555 (sans frais au Canada et aux É.-U.) ou par télécopieur : (613) 236-8864.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc

LIGNES DIRECTRICES CONCERNANT LA DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES ASSOCIÉS AUX VACCINS

Lignes directrices supplémentaires à l'intention de l'industrie pharmaceutique canadienne

Pour plus d'information, communiquer avec :

Chef, Section de la surveillance des effets secondaires associés aux vaccins
Division de l'immunisation
Bureau des maladies infectieuses
Laboratoire de lutte contre la maladie
(613) 957-1340

TABLE DES MATIÈRES

I. Introduction 1

A. Contexte – Médicaments et vaccins 1

B. Principes de la déclaration des effets indésirables associés aux vaccins 2

C. Le Système de surveillance des effets secondaires associés aux vaccins 2

D. Lignes directrices à l'intention de l'industrie concernant la déclaration des effets secondaires associés aux vaccins 3

E. Confidentialité des déclarations de cas – Accès de l'industrie aux données 5

II. Procédures générales de déclaration – caractéristiques particulières aux vaccins **6**

A. En quoi consiste une déclaration d'ESAV? 6

B. Rapports nationaux d'ESAV 6

C. Rapports d'effets secondaires reçus de l'étranger 8

D. Inefficacité inhabituelle – Rapports nationaux 8

E. Rapports sommaires ou Periodic Safety Update Reports (PSUR) 8

F. Rapports découlant d'études sur des vaccins commercialisés 9

G. Vérification 9

H. Formulaires 9

Références 10

Annexes

1. Sigles courants 11
2. Résumé des exigences en matière de déclaration 12
3. Mise en garde 14
4. Adresses importantes 15
5. Formulaire : Rapport d'incident associé temporellement à l'administration de vaccins 16

I. INTRODUCTION

Les présentes lignes directrices sont un supplément aux «Lignes directrices concernant la notification des effets indésirables des médicaments commercialisés» (Cat. H49-106/1996F), distribuées par le Groupe Communication Canada - Édition, et doivent être utilisées en même temps que ces dernières. Lorsque les deux documents diffèrent sur le plan des exigences et des définitions, les présentes lignes directrices doivent être suivies dans le cas des vaccins.

A. CONTEXTE – MÉDICAMENTS ET VACCINS

Tel qu'annoncé dans la Gazette du Canada, Partie II, vol. 129, nº 24, conformément à l'annexe nº 844, on a modifié le *Règlement sur les aliments et drogues* de manière à obliger les fabricants de **tous** les médicaments commercialisés au Canada à déclarer les effets indésirables des médicaments (EIM) selon les critères définis, à compter du 1er janvier 1996. La modification harmonise les définitions des EIM avec celles de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS), de la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH) et de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis.

Afin de faciliter le processus de déclaration des EIM pour les fabricants, le Programme des produits thérapeutiques (PPT) (auparavant connu sous le nom de Direction des médicaments) a rédigé des lignes directrices officielles à l'intention de l'industrie pharmaceutique canadienne, intitulées «Lignes directrices concernant la notification des effets indésirables des médicaments commercialisés» (Lignes directrices du PPT). Les Lignes directrices du PPT (mais non le *Règlement*) excluent spécifiquement les vaccins, puisque la surveillance post-commercialisation des vaccins relève de la Division de l'immunisation, Bureau des maladies infectieuses, Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM). Cette distinction dans la déclaration des effets indésirables associés aux médicaments et aux vaccins est faite depuis 1987. Pour mener à bien cette activité, la Division de l'immunisation collabore avec la Division des vaccins du Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques du PPT. La Division de l'immunisation continue d'assumer la responsabilité des activités de surveillance post-commercialisation et de la gestion du Système de surveillance des effets secondaires associés aux vaccins (SSESAV). Tant le PPT que le LLCM font partie de la Direction générale de la protection de la santé (DGPS) de Santé Canada; toutefois, lorsque le *Règlement* fait allusion au «Directeur», la *Loi sur les aliments et drogues* précise qu'il s'agit du sous-ministre adjoint de la DGPS.

Le présent document a pour objet de fournir des renseignements additionnels aux entreprises qui

fabriquent ou distribuent des vaccins en ce qui concerne les points particuliers à prendre en considération lorsqu'elles déclarent des incidents associés aux vaccins.

B. Principes de la déclaration des effets indésirables associés aux vaccins

À Santé Canada, les effets indésirables associés aux vaccins sont appelés «effets secondaires associés aux vaccins» ou ESAV. Comme pour les activités du Bureau de la surveillance des médicaments décrites dans les Lignes directrices du PPT, la déclaration volontaire des incidents que les fournisseurs de soins de santé soupçonnent être liés aux vaccins est un élément clé de la surveillance de l'innocuité des vaccins. Bien qu'il existe des similitudes avec la déclaration des effets indésirables des médicaments, décrite dans les Lignes directrices des PPT, la déclaration des incidents associés aux vaccins se distinguent par plusieurs caractéristiques qui lui sont propres :

1. Les cas d'ESAV sont déclarés au LLCM par l'intermédiaire des autorités sanitaires de chaque province, alors que les cas d'EIM sont déclarés directement au PPT par l'entremise des centres régionaux ou des entreprises pharmaceutiques. Pour les vaccins, plus de 95 % des cas sont déclarés directement à un service local de santé plutôt que par l'intermédiaire d'un fabricant; à titre de comparaison, entre 40 % et 50 % des déclarations d'EIM sont soumises au PPT par les fabricants.
2. Certains cas d'ESAV sont déclarés au fabricant directement par le consommateur plutôt que par un professionnel de la santé.
3. Comparativement aux EIM, un plus grand nombre d'ESAV sont déclarés au LLCM par les praticiens de la santé publique que par les médecins ou les pharmaciens. Environ 90 % des personnes qui signalent des ESAV sont des infirmières hygiénistes, proportion à peu près égale à celle des pharmaciens, qui déclarent la majorité des EIM. Il fallajt s'y attendre dans le cas des vaccins, et ce, pour plusieurs raisons. Les cliniques de santé publique administrent une bonne partie des vaccins d'un bout à l'autre du Canada, et dans bon nombre de provinces, les programmes d'immunisation systématique des enfants sont exécutés exclusivement par les autorités sanitaires. Même dans les provinces ou territoires où les médecins exerçant en cabinet privé administrent les vaccins, les infirmières des services locaux de santé publique reçoivent des appels des praticiens qui souhaitent déclarer un effet indésirable.
4. Les vaccins sont souvent utilisés sur une grande échelle peu de temps après leur commercialisation, alors qu'il faut plus de temps pour que les médicaments soient distribués aux consommateurs canadiens.
5. Les numéros de mise en circulation des lots sont importants pour la surveillance des ESAV.

Comme pour d'autres produits pharmaceutiques, il y a lieu de souligner que les déclarations d'incidents indésirables par les fabricants ou les praticiens ne sont pour la plupart que des associations **soupçonnées**. Les auteurs des déclarations ne sont pas tenus d'inclure dans leur déclaration une évaluation en bonne et due forme de la causalité.

C. Le système de surveillance des effets secondaires associés aux vaccins (SSESAV)

Bien que les fabricants de vaccins soient tenus par la loi de soumettre les déclarations reçues sur les ESAV, les activités de surveillance des vaccins

reposent essentiellement sur un système dans le cadre duquel les fournisseurs de soins (principalement les infirmières et médecins hygiénistes) déclarent volontairement aux autorités sanitaires locales, provinciales ou territoriales les incidents qu'ils pensent temporellement associés à l'administration d'un vaccin. Ces autorités envoient toutes ces déclarations à la Division de l'immunisation du LLCM à des fins de compilation au niveau national. Bien que le formulaire comprenne de nombreuses cases à cocher indiquant les ESAV graves pouvant être en cause, on demande également que la personne qui le remplit indique les autres incidents graves ou inhabituels qui, de l'avis du fournisseur des soins, peuvent avoir un lien avec l'administration d'un vaccin. L'édition actuelle du *Guide canadien d'immunisation*[1] fournit davantage de renseignements sur la nature des incidents associés à certains agents immunisants. Les données des déclarations reçues sont entrées dans le SSESAV, une base de données informatisée. Pour calculer le taux d'effets secondaires, la Division de l'immunisation obtient des fabricants de vaccins des précisions sur le nombre de doses de leurs produits qui ont été distribuées au pays, par lot. Ces données sur la distribution des vaccins servent à estimer le nombre réel de doses de vaccins qui ont été administrées. Cependant, compte tenu de la diversité des méthodes de déclaration, il faut user de prudence lorsqu'on interprète les taux d'incidents propres à des lots donnés. Ces taux sont néanmoins utiles car ils servent à indiquer les cas où une étude plus poussée s'impose.

La déclaration d'un ESAV par un fournisseur de soins est facultative, sauf en Ontario où elle est obligatoire en vertu d'exigences précises. Cependant, rien n'indique que cette approche produise des taux de déclaration plus élevés.

En plus de ce système de déclaration passif, le Canada a un système de surveillance actif des ESAV graves, des échecs vaccinaux et de certaines maladies infectieuses; il s'agit du Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins (IMPACT)[2]. Ce programme est administré à contrat par la Société canadienne de pédiatrie et il s'appuie sur un réseau de 12 centres pédiatriques dans tout le Canada, qui soignent plus de 90 000 enfants par année, ce qui représente plus de 88 % de toutes les admissions dans les établissements de soins tertiaires pour enfants au pays. Dans chaque centre, une infirmière surveillante et un enquêteur clinicien recherchent activement les cas en examinant quotidiennement les dossiers d'admission en vue de vérifier les diagnostics d'affections pouvant être associées à un vaccin.

Afin d'accroître la capacité de détection des signes avertisseurs, on a mis sur pied, en 1994, un comité consultatif externe et multidisciplinaire, le Comité consultatif sur l'évaluation de la causalité (CCEC), qui est chargé d'aider à évaluer tous les cas mettant en cause des effets graves et à identifier les signes indiquant qu'une enquête en profondeur s'impose[3]. Ce comité a pour mandat précis d'examiner, de façon systématique, toutes les déclarations d'ESAV graves (voir l'annexe 2 dans laquelle sont définis les critères du CCEC) temporellement associées à l'administration d'un vaccin, qui sont soumises au LLCM et entrées dans la base de données du SSESAV.

D. Lignes directrices à l'intention de l'industrie concernant la déclaration des effets secondaires associés aux vaccins

À qui transmettre les rapports de cas?

Vu que l'exécution du programme d'immunisation systématique et l'achat de vaccins pour la population relèvent presque exclusivement de chaque province et territoire, la surveillance des incidents

au niveau local est cruciale. Cette surveillance permet au médecin hygiéniste local de conseiller de façon appropriée les vaccinés et les fournisseurs de soins lorsqu'un incident est déclaré. Elle lui permet de se tenir au courant de la situation des programmes d'immunisation dans sa province ou son territoire.

Pour ces raisons, on dissuade les praticiens de déclarer les effets secondaires directement aux fabricants et même, en fait, directement au LLCM; on leur conseille plutôt de passer par le médecin hygiéniste local. Il arrivera toujours que des praticiens, des particuliers et des autorités sanitaires provinciales déclarent le même cas à un fabricant. Dans le cas des autorités provinciales, cela se fait habituellement en envoyant un double de la déclaration transmise au programme du SSESAV. Dans le cas de particuliers ou de fournisseurs de soins, il peut s'agir de la seule déclaration soumise. Il est donc essentiel que le LLCM soit informé de ces cas. Le réseau de déclaration de cas qui est en place au Canada a pour philosophie de faire en sorte 1) que la communication de l'information sur l'innocuité des vaccins profite avant tout aux vaccinés, grâce à une gestion de cas appropriée au niveau local, 2) que l'information sur l'innocuité des vaccins soit rationalisée de façon à éviter les chevauchements pendant son regroupement au niveau national et 3) que l'information soit partagée de manière que tous les principaux intéressés soient informés.

Quoi déclarer?

Les règles concernant la déclaration sont celles qui sont décrites dans les Lignes directrices du PPT. Dans le cas des ESAV, les définitions des termes «grave» et «non grave et imprévu» diffèrent légèrement de celles qui figurent dans les Lignes directrices du PPT. Par ailleurs, compte tenu de l'obligation de surveiller l'innocuité de chaque lot de vaccin, le programme du SSESAV a besoin de **toutes** les déclarations liées aux vaccins, y compris celles portant sur des effets «non graves et prévus».

1. Grave

   La définition du terme «grave» est donnée à l'annexe 2. En plus de la définition internationale acceptée, l'annexe 2 renferme celle qui a été établie par le LLCM.

2. Non grave et imprévu

   Cela signifie que l'information sur le produit qui est fournie au fournisseur de soins, telle que la notice d'accompagnement et la monographie du produit, ne décrivaient pas l'effet en question et que, par conséquent, les vaccinés n'ont pu être prévenus de façon appropriée. Ce genre de situation survient soit parce que l'effet en question n'a jamais été déclaré auparavant, soit parce que sa fréquence est si faible et son lien avec le vaccin si incertain qu'il ne figure pas, par exemple, sur la liste des effets secondaires de la notice d'accompagnement ou de la monographie du produit. Il est essentiel de déclarer ces incidents de manière qu'on puisse modifier l'information sur le produit, si la situation le justifie, ou conseiller les autres personnes qui déclarent des effets similaires.

3. Non grave et prévu

   Beaucoup d'effets indésirables sont prévus à cause de la réaction normale à la vaccination (comme l'éruption qu'on observe fréquemment dans les 7 à 10 jours qui suivent l'administration du vaccin contre la rougeole, indiquant une affection bénigne apparentée à la rougeole qui survient en réaction au vaccin vivant au cours de la période d'incubation appropriée).

E. Confidentialité des rapports de cas – Accès de l'industrie aux données

En vertu de la *Loi* fédérale *sur l'accès à l'information* (LAI), tous les rapports de cas (sur lesquels les identificateurs personnels auront été supprimés) sont théoriquement accessibles sur demande au public. Toutefois, les données sur les ESAV sont considérées comme des dossiers médicaux et, à ce titre, aucune photocopie des renseignements sur les cas comme tels ne sera fournie, même si les identificateurs personnels y ont été supprimés, car il est théoriquement possible d'établir un lien avec un cas connu. Il existe cependant plusieurs exceptions à cette politique du LLCM en ce qui concerne la communication de rapports de cas «détaillés» (sans identificateurs personnels) :

1. ces rapports de cas sont fournis au CCEC à des fins d'évaluation;
2. ces rapports de cas sont fournis sur demande au fabricant du produit en cause, ou lorsque celui-ci en a besoin pour une mise à jour périodique sur l'innocuité;
3. ces rapports de cas sont transmis (dans ce cas avec les identificateurs personnels) aux autorités sanitaires provinciales appropriées, de sorte qu'un suivi puisse être assuré avec un fournisseur de soins;
4. des rapports de cas anonymes peuvent être fournis à des fins de recherche particulières, après examen du caractère éthique du protocole de l'étude.

On répondra aux demandes courantes en vertu de la LAI en se servant des données regroupées ou, au besoin, des listes qui n'incluent que des renseignements élémentaires et qui ne mentionnent pas l'identité du particulier, de la province ou du fabricant. Tous les renseignements communiqués sont accompagnés d'une «mise en garde» (annexe 3), qui est une adaptation de celle qui est utilisée par le Programme international de pharmacovigilance de l'Organisation mondiale de la Santé. Cette mise en garde explique la nature de la déclaration de cas spontanée, la difficulté d'établir des liens de causalité à partir de telles données ainsi que la responsabilité du demandeur à l'égard de l'usage qui sera fait des données conformément aux dispositions de la mise en garde.

Toute demande de suivi peut être adressée à la Division. Toutefois, les demandes de suivi concernant les cas déclarés par l'intermédiaire d'une autorité sanitaire provinciale (c.-à-d. la plupart) doivent d'abord être autorisées par la province responsable. Dans ces cas, la Division de l'immunisation n'a pas le pouvoir de communiquer les identificateurs personnels.

II. Procédures générales de déclaration – caractéristiques particulières aux vaccins

Bon nombre des procédures sont les mêmes que celles qui sont décrites dans les Lignes directrices du PPT. Dans la présente section, on met en lumière celles qui sont particulières aux vaccins.

A. En quoi consiste une déclaration d'ESAV?

Comme on l'indique dans les Lignes directrices du PPT, en signalant un effet à un fabricant, le praticien mentionne que l'effet observé peut être imputable au médicament ou au vaccin. Dans le cas des effets secondaires associés aux vaccins, le fabricant doit soumettre le rapport au LLCM. Toutefois, la soumission d'un tel rapport ne signifie pas nécessairement que le fabricant accepte le lien de causalité.

Dans tous les cas où il manque de l'information pour pouvoir évaluer convenablement l'effet indésirable et son lien avec le vaccin, on doit chercher activement les renseignements qui manquent et les soumettre au fur et à mesure qu'on les obtient. Sur les déclarations d'ESAV qu'ils soumettent au LLCM, les fabricants doivent indiquer clairement s'il s'agit d'un rapport «initial» ou d'un rapport «subséquent». Dans le rapport subséquent, le fabricant doit indiquer à quel rapport initial les renseignements se rattachent, en précisant, par exemple, le numéro du fabricant utilisé dans le rapport initial. De même, il doit mentionner si le cas a aussi été déclaré aux autorités sanitaires provinciales ou territoriales compétentes, puisque celles-ci soumettront à leur tour le rapport au LLCM.

Le *Règlement* auquel doivent se conformer les fabricants ne fait allusion qu'à la soumission de cas à la DGPS. Par conséquent, afin d'éviter la présentation en double de déclarations d'ESAV, il est extrêmement utile que le fabricant qui soumet un rapport indique s'il l'a reçu d'autorités sanitaires provinciales ou territoriales, d'un praticien ou d'un particulier et si une copie a été envoyée à la province ou au territoire responsable.

B. Rapports nationaux d'ESAV

Les déclarations sur des effets indésirables observés au Canada sont considérées comme des rapports «nationaux» d'ESAV.

Rapports prioritaires (15 jours)

Tous les rapports d'ESAV **graves** doivent être soumis au LLCM dans les **15 jours civils** qui suivent la réception de l'information par le fabricant canadien. Bien qu'ils ne soient pas visés explicitement par les dispositions réglementaires, les cas répondant aux critères d'examen du CCEC (voir la définition à l'annexe 2) sont également considérés comme des cas **graves** par la Division de l'immunisation. Ils doivent également être signalés dans les 15 jours.

Rapports présentés aux centres régionaux (gérés par le Programme des produits thérapeutiques)

Cette disposition ne s'applique qu'aux cas pour lesquels la personne qui déclare les effets indésirables a envoyé un rapport d'ESAV à un centre régional géré par le PPT. Si un fabricant apprend qu'un rapport a été soumis par un praticien à l'un des centres régionaux du PPT (dont la liste figure au verso du formulaire le plus récent de Notification d'un effet indésirable présumé dû à des médicaments – SC 4016), il doit quand même soumettre le rapport au LLCM de la façon appropriée. Bien que la Section de la notification des effets indésirables des médicaments du PPT soit informée de la nécessité d'envoyer tous les rapports d'effets secondaires associés aux vaccins au LLCM, on ne peut supposer que l'auteur de la déclaration a réellement envoyé le rapport au centre régional, ou que celui-ci ne s'est pas perdu ou n'a pas été retardé pour une raison quelconque et qu'il n'a donc jamais été soumis au LLCM.

Déclaration par des consommateurs

Si un fabricant reçoit un rapport d'un consommateur, il est recommandé qu'il encourage ce dernier à signaler l'effet indésirable par l'entremise de son médecin ou du service de santé publique local. Il faut expliquer aux consommateurs la nature du programme de surveillance post-commercialisation des vaccins au Canada, comme on le décrit dans les présentes lignes directrices, de manière à encourager la déclaration des ESAV par l'intermédiaire des services de santé publique. Si le consommateur accepte de déclarer l'ESAV à son fournisseur de soins ou au service de santé publique, le fabricant doit quand même soumettre dans les 15 jours un rapport (préliminaire), conformément au *Règlement*, au cas où le consommateur ne donnerait pas suite à sa demande. Afin d'éviter que les cas soient déclarés en double, il serait utile de noter qu'il est possible que le consommateur signale son cas au service de santé publique. S'il ne convient pas au consommateur de déclarer l'effet indésirable à son fournisseur de soins, le fabricant doit alors tenter d'obtenir le plus d'information possible, notamment le nom du médecin et/ou du service de santé publique local.

Autres rapports de cas non graves

Puisque la surveillance des effets indésirables associés aux vaccins comporte, d'une part, la recherche d'effets rares, graves et imprévus et, d'autre part, la surveillance lot par lot et la surveillance des erreurs de programme, qui reposent souvent sur les rapports de cas pouvant décrire des effets mineurs, on demande aux fabricants de soumettre au LLCM **tous** les rapports d'ESAV qui sont portés à leur attention. Les rapports d'ESAV englobent, par définition, tous les effets secondaires associés aux vaccins qui sont communiqués, par exemple, par téléphone, par courriel, par fax ou par la poste à un fabricant et que celui-ci inscrit en bonne et due forme comme un rapport d'ESAV, conformément à son mode opératoire normalisé.

Bien que ces effets ne soient pas visés par les dispositions du *Règlement* relatives aux déclarations rapides (ils ne doivent être déclarés que sur demande ou dans les rapports de synthèse

annuels), le LLCM demande que des rapports d'effets mineurs soient envoyés le plus tôt possible à son programme de surveillance, dans un délai maximal de 30 jours. Tout comme pour les rapports prioritaires (15 jours), la Division enverra les rapports de cas aux autorités sanitaires provinciales ou territoriales compétentes.

C. Rapports d'effets secondaires reçus de l'étranger

Rapports prioritaires (15 jours) – Cas étrangers

Lorsque des cas d'ESAV associés à des vaccins utilisés à l'extérieur du Canada sont déclarés et qu'un produit ayant la même composition est homologué et distribué au Canada, ces cas sont considérés comme des rapports «de l'étranger» qui doivent être envoyés conformément à la procédure décrite dans les Lignes directrices du PPT.

D. Inefficacité inhabituelle – Rapports nationaux

Le manque d'efficacité est considéré comme un effet indésirable depuis bien des années dans le *Règlement* canadien *sur les aliments et drogues*. Pour tous les vaccins, le LLCM surveille de temps à autre l'efficacité au moyen d'enquêtes épidémiologiques portant sur des éclosions de maladies évitables par la vaccination. Il y aura toujours des personnes qui n'auront aucune réponse sérologique à un vaccin, c'est pourquoi on s'attend à ce qu'il y ait des échecs vaccinaux. L'incapacité de produire l'effet prévu n'est donc pas aussi importante pour les vaccins que pour les autres produits pharmaceutiques. L'obligation de déclarer les cas d'inefficacité, qui en fait vise **uniquement les drogues nouvelles,** selon la définition qu'en donne le *Règlement* (article C.08.001), n'a pas besoin d'être appliquée aux vaccins. Le LLCM peut quand même, à l'occasion, exiger que certains vaccins fassent l'objet d'une surveillance spéciale pendant une période donnée afin qu'on contrôle leur manque d'efficacité. Dans ces cas, on demandera par écrit au fabricant ou au distributeur du produit d'appliquer le *Règlement*, de surveiller le vaccin et de présenter des rapports au LLCM.

E. Rapports sommaires ou Periodic Safety Update Reports (PSUR)

Comme dans le cas des médicaments, le rapport sommaire doit être préparé annuellement et sur demande spéciale du Directeur. Il doit être conservé sur place (ou être facilement accessible) et il doit, **QUAND LA DEMANDE EN EST FAITE**, être soumis au programme de surveillance des ESAV au LLCM, dans un délai de 30 jours civils.

En règle générale, le rapport sommaire comporte trois sections : une liste sommaire des ESAV déclarés au cours de la période visée, une analyse critique des rapports d'ESAV et des recommandations quant aux mesures à prendre.

Le rapport sommaire doit être préparé tel que mentionné dans les Lignes directrices du PPT. Il est entendu que la liste sommaire qui inclut les rapports d'effets non graves représente une double déclaration dans le cas des vaccins. Mais on comprend et on accepte cette situation.

Si un fabricant pense qu'il n'est pas assez informé directement des cas d'ESAV et que les rapports d'autres pays reçus par la société mère ne sont pas suffisamment pertinents pour qu'on puisse effectuer une analyse critique rigoureuse, il peut communiquer avec le LLCM afin d'obtenir les données soumises directement à la Division. Le LLCM peut fournir au fabricant les listes sommaires

de rapports d'ESAV démunies des identificateurs des personnes vaccinées et des auteurs des déclarations afin de lui permettre de se conformer plus facilement aux exigences du *Règlement*.

F. Rapports découlant d'études sur des vaccins commercialisés

Études parrainées par les fabricants

En ce qui concerne les études effectuées sur des vaccins commercialisés qui **ne sont pas assujettis aux dispositions du *Règlement* concernant les drogues nouvelles de recherche (DNR)**(C.08.005 et C.08.005.1), les Lignes directrices du PPT doivent être suivies pour toutes les rapports nationaux de cas d'ESAV graves. Les ESAV de l'étranger qui sont graves et imprévus sont déclarés au fabricant par le(s) enquêteur(s) de sorte que ce(ces) dernier(s) puisse(nt) fournir les rapports voulus à la Division de l'immunisation du LLCM, dans le délai de 15 jours prévu par le *Règlement* (voir à l'annexe 2 le résumé des exigences en matière de déclaration).

Les études menées sur les produits commercialisés qui **sont assujettis aux dispositions du *Règlement* concernant les DNR** (p. ex., les études sur les nouveaux groupes d'âge) doivent être envoyées au Bureau du PPT chargé de contrôler les présentations relatives aux DNR (habituellement le Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques) par l'intermédiaire de l'administration centrale de la Division des politiques sur les présentations et renseignements (voir l'adresse à l'annexe 4).

Rapports de cas dans les essais à l'aveugle

Comme dans le cas des effets indésirables des médicaments, si le fabricant reçoit un rapport d'un chercheur qui est maintenu dans l'ignorance du vaccin administré au patient, il faut identifier le vaccin à partir du code avant de soumettre le rapport au LLCM.

Études non parrainées par les fabricants

Suivre les Lignes directrices du PPT.

G. Vérification

Même marche à suivre que celle qui est décrite dans les Lignes directrices du PPT.

H. Formulaires

Formulaires acceptables

Pour déclarer les ESAV au LLCM, on peut utiliser l'un ou l'autre des formulaires suivants : «Rapport d'incident associé temporellement à l'administration de vaccins» (HC/SC 4229 (033-96)) ou le formulaire CIOMS 1. Un exemplaire du premier formulaire est inclus à l'annexe 5. Si un fabricant reçoit un rapport d'associations, d'hôpitaux, de pharmacies ou d'autres sources, il n'est pas tenu de transcrire l'information sur l'un des formulaires susmentionnés.

Éléments d'information clés

Voici le minimum d'information qu'il faut avoir pour faire une déclaration : un patient identifiable, un produit pharmaceutique suspect, une source de déclaration identifiable et un effet indésirable. Pour les vaccins, le numéro de lot est très important. Le formulaire de déclaration inclus à l'annexe 5 peut servir à orienter la collecte de données qui améliorera la qualité de la déclaration d'un ESAV. Il est souhaitable d'obtenir des renseignements sur le plus grand nombre possible d'éléments de la liste qui sont pertinents et suffisamment de détails pour permettre une évaluation indépendante de la causalité.

RÉFÉRENCES

1. Comité consultatif national de l'immunisation. *Guide canadien d'immunisation*. 5e éd. Ottawa : Santé Canada, 1998.
2. Pless, R, Duclos, P. *Reinforcing surveillance for vaccine-associated adverse events: The Advisory Committee on Causality Assessment.* Journal canadien des maladies infectieuses 1996;7:98-9.
3. Comité consultatif canadien de l'immunisation. *Lignes directrices relatives à l'immunisation des enfants.* RMTC 1997;23(DCC-6).

Annexe 1 — Sigles courants

AI	Accès à l'information
CCEC	Comité consultatif d'évaluation de la causalité
CIH	Conférence internationale sur l'harmonisation
CIOMS	Conseil des organisations internationales des sciences médicales
DNR	Drogue nouvelle de recherche
EIM	Effet indésirable d'un médicament
ES	Effet secondaire
ESAV	Effets secondaires associés aux vaccins
FDA	Food and Drug Administration (É.-U.)
IMPACT	Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins
LLCM	Laboratoire de lutte contre la maladie
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PPT	Programme des produits thérapeutiques
SCP	Société canadienne de pédiatrie
SSESAV	Système de surveillance des effets secondaires associés aux vaccins

ANNEXE 2 —
RÉSUMÉ DES EXIGENCES EN MATIÈRE DE DÉCLARATION – DÉFINITION DU TERME «GRAVE»

Type d'effet	À signaler dans les 15 jours	À signaler dans les 30 jours[1]	Rapport sommaire annuel (PSUR)[2]	Types de vaccins nouveaux/tous
RAPPORTS NATIONAUX (spontanés/publiés)				
Tous les effets graves (voir ci-dessous)	x	-	x	Tous
Effets non graves imprévus	-	x	x	Tous
Effets non graves prévus	-	x	x	Tous
Manque d'efficacité (voir le texte)	-	-	-	Spéciaux (voir le texte)
RAPPORTS DE L'ÉTRANGER (spontanés/publiés)				
Effets graves imprévus	x	-	x	Tous
Effets graves prévus	-	-	x	Tous
Effets non graves imprévus	-	-	x	Tous
Situations inhabituelles (voir le texte)	-	x	x	Tous
RAPPORTS NATIONAUX[3]				
Effets graves imprévus	x	-	x	Tous
Effets graves prévus	x	-	x	Tous
Manque d'efficacité	x	-	x	Certains (voir le texte)
RAPPORTS DE L'ÉTRANGER[3]				
Effets graves imprévus	x	-	x	Tous

1 Cette disposition de 30 jours n'est pas visée par le *Règlement*. Il s'agit cependant d'une exigence spéciale établie par la Division de l'immunisation.

2 Les types d'effets qu'il faut inclure dans le rapport sommaire annuel doivent correspondre, **au minimum**, aux recommandations du rapport final du groupe de travail II du CIOMS (pour le commander, voir l'adresse à l'annexe 3). Cependant, pour les ESAV, tous les rapports reçus par un fabricant sont exigés.

3 Études n'ayant aucun rapport avec une présentation de DNR.

Définition du terme «grave»

On parle d'effet «grave» pour tout effet qui

- *entraîne la mort ou qui menace la vie du patient*
- *entraîne l'hospitalisation de la personne vaccinée ou le prolongement de son hospitalisation*
- *entraîne une invalidité ou une incapacité persistante ou importante*
- *entraîne une anomalie ou une malformation congénitale*

De plus, aux fins de l'extraction de données de la base de données et de leur examen par le CCEC, pour le LLCM, le terme «grave» doit correspondre aux diagnostics ou critères suivants (voir le formulaire de déclaration à l'annexe 5) :

- *choc anaphylactique – tous les cas*
- *convulsions – afébriles avec hospitalisation*
- *convulsions fébriles avec hospitalisation pendant 3 jours ou plus*
- *encéphalopathie et encéphalite/méningite – tous les cas*
- *anesthésie/paresthésie et paralysie – tous les cas*
- *syndrome de Guillain-Barré – tous les cas*
- *thrombocytopénie – tous les cas*
- *autres incidents graves ou inhabituels* ***avec hospitalisation***

Annexe 3 — Mise en garde

MISE EN GARDE : La grande majorité des rapports sur lesquels ce résumé est fondé sont soumis par des professionnels de la santé et, dans une moins grande mesure, par des non-professionnels. Chaque rapport témoigne du soupçon, de l'opinion ou de l'observation de son auteur. Pour la grande majorité des rapports soumis, aucun lien de causalité n'a été établi. Les scientifiques de la Direction générale de la protection de la santé n'ont pas examiné l'information contenue dans ces rapports transmis à la Direction générale dans la perspective d'un lien de causalité. Seule un faible pourcentage des effets indésirables soupçonnés sont déclarés au programme; il ne faut donc pas se servir de cette information pour estimer l'incidence des effets indésirables. Les rapports présentés par les fabricants de produits pharmaceutiques sont inclus dans le présent résumé. Ce résumé renferme des données non publiées et vous est fourni à condition que ces données ne soient utilisées qu'au sein de votre organisation.

ANNEXE 4 — ADRESSES IMPORTANTES

Le mode privilégié de déclaration des effets secondaires associés aux vaccins (ESAV) est la poste; la Division a cependant sa propre ligne de transmission par télécopieur. Tous les rapports d'ESAV et les rapports sommaires visant les vaccins commercialisés doivent être envoyés à l'adresse suivante :

Division de l'immunisation
Bureau des maladies infectieuses, LLCM
Immeuble du LLCM, pré Tunney
Indice de l'adresse : 0603E1
Ottawa (Ontario) K1A 0L2
Téléphone : (613) 957-1340
Fax : (613) 952-7948

Les ESAV déclarés conformément aux dispositions du Règlement concernant les **DNR** doivent être clairement identifiés comme tels et communiqués au service suivant :

Division des politiques sur les présentations et renseignements
Bureau de la politique sur les médicaments et de la coordination, PPT
1620, rue Scott, unité 14
Indice de l'adresse : 3000E
Ottawa (Ontario) K1A 0L2

On peut obtenir de l'information sur la terminologie des EIM employée par l'OMS (ADR Terminology Dictionary) à l'adresse suivante :

Directeur des ventes et des relations publiques
Centre de surveillance d'Uppsala
(Centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale)
Stora Torget 3
S-753 20, Uppsala, Suède

Les rapports définitifs du groupe de travail I du CIOMS (Standardized ADR Report Form), du groupe de travail II du CIOMS (Guidelines for the Format for Periodic Safety Update) et du groupe de travail III du CIOMS (Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs) peuvent être obtenus à l'adresse suivante :

Conseil des organisations internationales des sciences médicales
Organisation mondiale de la Santé
Avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse

ANNEXE 5 — RAPPORT D'INCIDENT ASSOCIÉ TEMPORELLEMENT À L'ADMINISTRATION DES VACCINS

À CHEMINER À : Division de l'immunisation
LLCM, Pré Tunney
Ottawa, Ontario K1A 0L2

RAPPORT D'INCIDENT ASSOCIÉ TEMPORELLEMENT À L'ADMINISTRATION DE VACCINS

Protégé une fois rempli

CODE D'IDENTIFICATION DU PATIENT	PROVINCE/TERRITOIRE	DATE DE NAISSANCE (ANNÉE / MOIS / JOUR)	SEXE	DATE DE VACCINATION (ANNÉE / MOIS / JOUR)

VACCIN(S) ADMINISTRÉ(S)	# DOSE	SITE D'ADMINISTRATION	VOIE D'ADMINISTRATION	QUANTITÉ ADMINISTRÉE	FABRICANT	NUMÉRO DE LOT

RÉACTION LOCALE AU SITE D'ADMINISTRATION

- ABCÈS INFECTÉ
- ABCÈS/NODULE STÉRILE
- DOULEUR INTENSE ET/OU OEDÈME IMPORTANT
- ÉPISODE DE CRIS OU PLEURS PERSISTANTS
- FIÈVRE
- ADÉNOPATHIE
- PAROTIDITE
- CHOC ANAPHYLACTIQUE
- RÉACTION ALLERGIQUE
- ÉRUPTION CUTANÉE
- ÉPISODE D'HYPOTONIE-HYPORÉACTIVITÉ
- ARTHRALGIE/ARTHRITE
- VOMISSEMENTS ET/OU DIARRHÉE SÉVÈRES
- CONVULSIONS
- ENCÉPHALOPATHIE
- MÉNINGITE ET/OU ENCÉPHALITE
- ANESTHÉSIE/PARESTHÉSIE
- SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ
- PARALYSIE
- THROMBOCYTOPÉNIE
- AUTRES INCIDENTS

DESCRIPTION

NOM DU DÉCLARANT	NUMÉRO DE TÉLÉPHONE	ADRESSE
PROFESSION: MD / INF / AUTRE		Ville / Province / Code Postal
SIGNATURE	DATE (Année / Mois / Jour)	

HC/SC 4229 (03-96) - 1

Canada

ÉVOLUTION DE L'INCIDENT AU MOMENT DU RAPPORT VEUILLEZ TRANSMETTRE TOUTE INFORMATION SUBSÉQUENTE	RÉCUPÉRATION ☐	SÉQUELLE(S) (DÉCRIRE) ☐	DÉCÈS ☐	NON DISPONIBLE ☐	INCONNU ☐
CONSULTATION MÉDICALE [illegible]	NON ☐	OUI ☐	[illegible]		
HOSPITALISATION SUITE À L'APPARITION DE(S) L'INCIDENT(S) NON ☐ OUI ☐	DATE D'ADMISSION	Année Mois Jour	DURÉE DE SÉJOUR (JOURS)		

[illegible]

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

CONSIGNES POUR REMPLIR LE RAPPORT D'INCIDENT

1. Signaler uniquement les incidents associés dans le temps à l'administration d'un vaccin et qui ne peuvent être clairement attribués à une ou des conditions coexistantes et tenir compte des définitions proposées. Il n'est pas nécessaire d'établir une relation de cause à effet entre l'immunisation et l'incident. La soumission d'un rapport ne met pas nécessairement en cause le vaccin.
2. Les incidents marqués d'un astérisque (*) doivent être diagnostiqués par un médecin. Fournir les détails pertinents dans la case **RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES.**
3. Inscrire l'intervalle entre l'administration du ou des vaccins et l'apparition de chacun des incidents (en minutes, heures ou jours.) Noter la durée de chaque incident dans la case **RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES.**
4. Fournir au besoin tout renseignement pertinent dans la case **RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES,** notamment : détails des réactions diagnostiquées par le médecin (voir 3 ci-dessus), résultats des tests diagnostiques ou de laboratoire, traitements à l'hôpital et diagnostics au moment du congé lorsqu'une personne vaccinée est hospitalisée par suite d'une réaction vaccinale. Si on le juge indiqué ou si l'on préfère, des photocopies des dossiers originaux peuvent être soumises.
5. Fournir des renseignements détaillés sur les antécédents médicaux qui se rapportent à l'incident signalé, par exemple : antécédents d'allergie chez le vacciné, incidents antérieurs et maladies concomitantes qui peuvent être associées aux symptômes ou à l'incident actuel.

RECOMMANDATIONS POUR L'ADMINISTRATION D'AUTRES VACCINS (À REMPLIR PAR LA SANTÉ PUBLIQUE)

NOM	SIGNATURE	DATE Année Mois Jour

42